

⑪ 公開特許公報(A)

平2-184617

⑫ Int. Cl.

A 61 K 7/18  
7/24

識別記号

庁内整理番号

6971-4C  
6971-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)7月19日

審査請求 未請求 請求項の数 10 (全7頁)

⑭ 発明の名称 口内用組成物

⑮ 特 願 昭63-328771

⑯ 出 願 昭63(1988)12月26日

⑰ 発 明 者 サテイアナラヤナ、マ アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、グリーンファームズ、ドライブ、7477  
ジェティ  
⑱ 発 明 者 クリストファー、バリ アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ブライアーフィールド、コート、11943  
ー、ゲイ  
⑲ 発 明 者 マーク、マシユー、ク アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ハーバー、ポイント、ドライブ、8961ビー  
リサンティ  
⑳ 出 願 人 ザ、プロクター、エン アメリカ合衆国オハイオ州、シンシナチ、ワン、プロクター、エンド、ギャンブル、カン  
パニー  
㉑ 代 理 人 弁理士 佐藤 一雄 外2名

明 細 書

1. 発明の名称

口内用組成物

2. 特許請求の範囲

1. ブラーク/歯肉炎の治療に有効な口内用組成物であって、

- (a) 安全有効量のフッ化第一スズ；
- (b) 安全有効量のグルコン酸第一スズ；及び
- (c) 薬学上許容される担体；

を含有し、  
上記組成物のpHが約3.0～約5.0であり、  
かつ上記組成物がカルシウムイオン濃度を實質上含有していないことを特徴とする口内用組成物。

2. フッ化第一スズの量が約0.05～約

1.1%である、請求項1に記載の口内用組成物。

3. グルコン酸第一スズの量が約0.1～約

1.1%である、請求項2に記載の口内用組成物。

4. 薬学上許容される担体が練歯磨剤である、

請求項3に記載の口内用組成物。

5. シリカ歯科用研磨剤を更に含有している、  
請求項4に記載の口内用組成物。

6. 他の第一スズ塩も含有している、請求項5に記載の口内用組成物。

7. 薬学上許容される担体が洗口液である、  
請求項3に記載の口内用組成物。

8. 湿潤剤、エタノール、非イオン性界面活性剤及びそれらの混合物からなる群より選択される物質を更に含有している、請求項7に記載の口内用組成物。

9. 薬学上許容される担体がロゼンジである、  
請求項3に記載の口内用組成物。

10. 薬学上許容される担体がチューインガムである、請求項3に記載の口内用組成物。

3. 発明の詳細な説明

技術分野

本発明は、抗ブラーク及び抗歯肉炎効果を発揮する液体歯磨剤、練歯磨剤及び洗口液のような口

内用組成物に関する。

### 発明の背景

ブラークは、虫歯(caries)及び歯肉炎のような口内疾患の前駆体(precursor)と認識されている。ヒト及びより下等の動物の口内の歯肉は、口内に存在するミネラル及び細菌の混合体からなる歯ブラークの沈着によって害されることがある。ブラークに伴う細菌は、歯肉を刺激しかつ炎症性歯肉炎を引き起こす酵素及び内毒素を分泌することができる。歯肉がこのプロセスによって次第に刺激されるにつれて、それらは出血してそれらの靱性及びレジリエンシー(resiliency)を失いかつ歯から分離してしまう傾向を有し、その結果残屑、分泌物、更に多くの細菌及び毒素がその中に蓄積する歯周囲ポケットを形成してしまう。食物がこれらのポケット中に蓄積し、ひいては高い細菌増殖のために栄養補給し、かつ内毒素及び破壊酵素を産生させてしまうこともありうる。その結果、骨及び歯肉組織の破壊が生じる。

このような問題がブラーク/歯肉炎から生じう

開示されている。

抗ブラーク/抗歯肉炎領域において多数の開示があるにもかかわらず、改善された製品に関する必要性はなおも存在しているのである。本発明は、グルコン酸第一スズと組合せて用いられた場合のフッ化第一スズは改善された効力を発揮するという認識に基づいている。グルコン酸塩は、第一スズイオンが製造及び貯蔵中に失われることから、最適の第一スズ保有物質(reservoir)である。

以上のように、本発明の目的は改善された抗ブラーク/抗歯肉炎効果を発揮する組成物を提供することである。

本発明のもう一つの目的は、フッ化第一スズ及びグルコン酸第一スズを利用した改善された製品を提供することである。

本発明の更にもう一つの目的は、上記組成物による有効なブラーク/歯肉炎治療方法を提供することである。

これらの及び他の目的は、以下の詳細な記載から明らかとなるであらう。

るため、多大な努力が有効な治療用組成物を見出そうとする試みに関して払われてきたことは格別驚くに当たらないのである。これらの努力の多くでは、プロクター・ギャンブル社

(Procter & Gamble Company) 市販のペリデックス(Peridex®) 中で使用されているクロルヘキシジンのようなビスピグアニド類又は四級アンモニウム化合物を用いていた。

他に考えられた物質は第一スズイオンである。このような物質は、スバタン・ビー(Svatun B.)、

“フッ化第一スズ含有歯磨剤のブラーク阻害効果”, アクタ・オドントロジー・スカンジナビア(Acta Odontologica Scandinavica), 第36巻, 第205-210, 1978年; 及び、ベイ・アイ(Bay I.)及びローラ・ジー(Rolla G.), “フッ化第一スズ歯磨剤の使用によるブラーク阻害及び改善された歯肉状態”, スカンジナビアン・ジャーナル・オブ・デンタル・リサーチ(Scandinavian Journal of Dental Research), 第88巻, 第313-315, 1980年において

本明細書で用いられているすべてのパーセンテージ及び比率は、他に指摘のないかぎり、全組成物の重量による。更に、全ての測定は、他に指摘のないかぎり、組成物中又は水溶液/分散液中25℃で行われている。

### 発明の要旨

本発明は、

- (a) 安全有効量のフッ化第一スズ;
- (b) 安全有効量のグルコン酸第一スズ; 及び
- (c) 薬学上許容される担体;

を含有した口内用組成物に関する。

上記組成物は約3.0~約5.0のpHを有するが、但しカルシウムイオン源を実質上含有していない。“実質上含有していない”とは、約2%以下であることを意味する。

本発明は、これらの組成物を用いてブラーク/歯肉炎の進行を妨げるための方法にも関する。

### 発明の具体的な説明

本発明の組成物は、フッ化第一スズ、グルコン酸第一スズ及び薬学上許容される担体を含有して

いる。

本明細書で用いられる“口内用組成物”とは、通常の使用方法として、具体的治療剤の全身投与を目的として意図的に嚥下されるのではなく、むしろ口内活性を目的として歯表面及び／又は口内組織の實質上すべてと接触するために十分な時間にわたり口腔内に留まるような製品を意味する。

本明細書で用いられる“安全有効量”とは、物質が望ましい効果を発揮しうるに十分な量である一方、口腔内の硬及び軟質組織にとって安全である量を意味する。

本明細書で用いられる“含有する”とは、提示された物質がそれらの初期の機能を発揮するかぎり、様々な付加成分が本発明の組成物中で一緒に用いられうることを意味する。

本明細書で用いられる“担体”とは、薬学上許容されかつ口腔内で本組成物を適用するために使用可能な適切なビヒクルを意味する。

#### フッ化第一スズ

フッ化第一スズは、本組成物の第一の必須成分

である。この物質は商業上の重要品目であって、約0.05～約1.1%、好ましくは約0.4～約0.95%のレベルで本組成物中に存在している。直接その塩を加えることだけではなく、その場でフッ化第一スズを形成させるために別々に可溶性第一スズ及びフッ化物の塩が用いられることも考えられるべきである。適切な塩としては、多数の他の物質の中で塩化第一スズ及びフッ化ナトリウムがある。

#### グルコン酸第一スズ

グルコン酸第一スズは、本組成物の第二の必須成分である。この物質は公知の第一スズキレートであって、キレートとして又はフッ化第一スズの場合と同様にその場でキレートが形成される別々の可溶性第一スズ及びグルコン酸の塩として本組成物に加えることができる。このような塩としては、塩化第一スズ及びグルコン酸ナトリウムがある。グルコン酸第一スズは、約0.1～約1.1%、好ましくは約2～約4%のレベルで本組成物中に存在している。

#### 薬学上許容される担体

第一スズ成分用の担体は、口腔内用に適したものであればいかなるビヒクルであってもよい。このような担体としては、洗口液、歯磨剤、歯磨粉、予防用ペースト、ロゼンジ、ガム等における通常の成分があり、以下において更に詳細に説明されている。歯磨剤及び洗口液が好ましい系である。

本発明用に考えられる研磨つやだし物質は、過度に象牙質を研磨せず、しかも例えばフッ化第一スズから生じるフッ化物イオンと共に沈澱しうるカルシウムイオンを発生しないものであれば、いかなる物質であってもよい。これらには、例えばゲル及び沈降物のようなシリカ、不溶性ポリメタリン酸ナトリウム、β相ピロリン酸カルシウム、水和アルミナ、尿素及びホルムアルデヒドの位状縮合生成物のような樹脂系研磨物質、並びに1962年12月25日付米国特許第3,070,510号明細書においてクーリー(Coolley)らにより開示されているような他の物質がある。

研磨剤の混合物も使用可能である。炭酸カルシ

ウム、リン酸カルシウム及び等軸晶ピロリン酸カルシウムのような研磨剤は本組成物用として好ましくないが、その理由はそれらがF<sup>-</sup>を錯体化しうるカルシウムイオンを生じるからである。

様々なタイプのシリカ歯科用研磨剤は、歯のエナメル質又は象牙質を過度に研磨しない特に優れた歯清掃及びつやだし能についての独特な効果を発揮することができる。シリカ研磨物質は、可溶性フッ化物源とも特に優れた適合性を示す。これらの理由から、それらが本発明用として好ましいのである。

本発明で有用なシリカ研磨つやだし物質及び他の研磨剤は、通常約0.1～30ミクロン、好ましくは5～15ミクロンの平均粒径を有する。シリカ研磨剤としては、ペーダー(Pader)らの1970年3月2日付発行米国特許第3,538,230号及びジギリオ(DiGiulio)の1975年6月21日付米国特許第3,862,307号の各明細書において記載されたシリカキセロゲルのようなシリカゲル又は沈降シリカがあ

る。ダブル・アール・グレース & カンパニー (W.R. Grace & Company) のデビソン・ケミカル事業部 (Davison Chemical Division) から商品名 "サイロイド" (Sylold) として市販されているシリカキセロゲルが好ましい。好ましい沈降シリカ物質としては、商品名 "ゼオデント" (Zeodent) としてジェイ・エム・ヒューバー・コーポレーション (J.M. Huber Corporation) から市販されているもの、特に名称 "ゼオデント 119" のシリカがある。これらのシリカ研磨剤は、1982年7月29日付米国特許第4,340,583号明細書において記載されている。

本明細書で記載された組成物中、研磨剤は、歯磨剤が練歯磨剤である場合に、約6～約70%、好ましくは約15～約25%のレベルで存在している。組成物が歯磨粉である場合には、95%ほどの更に高いレベルでも使用可能である。

香味剤も歯磨剤組成物中に加えることができる。適切な香味剤としては、冬緑油、ペパーミント油、スベアミント油、サッサfras油及び丁子油があ

めることが一般的である。好ましいフッ化物は、フッ化ナトリウム、フッ化インジウム及びモノフルオロリン酸ナトリウムである。ノリス (Norris) らの1960年7月26日付発行米国特許第2,946,735号及びウィッダー (Widder) らの1972年7月18日付米国特許第3,678,154号の各明細書は、このような塩及び他のものについて開示している。

水も本発明の練歯磨剤中に存在している。商業上適切な練歯磨剤の製造に際して用いられる水は、好ましくは脱イオン化されておりかつ有機不純物を含有してはべきでない。水は、本練歯磨剤組成物中で通常約10～50重量%、好ましくは約20～40重量%を占める。これらの量の水は、ソルビトールとのように他の物質と共に含まれる水以外に加えられる自由 (free) 水を含めたものである。

練歯磨剤を製造する場合には、望ましい粘稠度とするためにある種の増粘剤を加えることが必要である。好ましい増粘剤は、カルボキシビニルポ

リマー、使用可能な甘味剤としてはアスパルテーム、アセスルフェーム、サッカリン、デキストロース、レブロース及びナトリウムシクラメートがある。香味剤及び甘味剤は、歯磨剤中で約0.005～約2重量%のレベルで通常用いられる。

歯磨剤組成物は、乳化剤を含有していてもよい。適切な乳化剤は、適度に安定であってかつ広いpH範囲内にわたり起泡しうるものであり、例えば非石鹸アニオン系、非イオン系、カチオン系、両性イオン系及び両性の有機合成界面活性剤である。これらの適切な界面活性剤の多くは、1977年9月27日付米国特許第4,051,234号明細書においてギースキー (Giesko) らにより開示されている。

抗虫歯有効性を更に発揮させるために、25℃で組成物中及び/又はそれが使用された場合に、約0.0025～約5.0重量%、好ましくは約0.005～約2.0重量%のフッ化物イオン濃度を示すうえで十分な量で歯磨剤及び他の口内用組成物中に水溶性フッ化物化合物を更に存在せし

リマー、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース、並びにカルボキシメチルセルロースナトリウム及びカルボキシメチルヒドロキシエチルセルロースナトリウムのようなセルロースエーテルの水溶性塩である。インドゴム、アラビヤゴム及びトラガントゴムのような天然ゴムも使用可能である。コロイド性ケイ酸マグネシウムアルミニウム又は微粉砕シリカは、テクスチャー (texture) を更に改善するために増粘剤の一部として使用することができる。増粘剤は全組成物中0.5～5.0重量%の量で使用可能である。

練歯磨剤中には、それが硬化するのを防止するために、ある種の湿潤剤を含有させることも望ましい。適切な湿潤剤としては、全レベルで約15～約70%のグリセリン、ソルビトール及び他の食用多価アルコールがある。

ピロリン酸第一スズのような他の第一スズ塩並びに四級アンモニウム塩、ビスピグアニド塩、非イオン性抗腐蝕剤のような抗腐蝕剤及びフレーバー油も、本発明の練歯磨剤中の含有物として望ましい。

このような薬剤は、ノリスらの1960年7月26日付米国特許第2,946,735号及びギースキーらの1977年9月27日付米国特許第4,051,234号の各明細書で開示されている。

これらの薬剤は、もし存在するのであれば、約0.01~約1.5%のレベルで含まれる。

本発明のもう一つの好ましい態様は洗口液組成物である。慣用的洗口液組成物の成分は、本発明の抗菌剤用の担体を含有一てもよい。洗口液は、約20:1~約2:1の水/エチルアルコール溶液、並びに好ましくは歯磨剤に関して上記したようなフレーバー、甘味剤、湿潤剤及び起泡剤のような他の成分を通常含有している。グリセリン及びソルビトールのような湿潤剤は、口内に湿潤感を与える。通常、重量ベースで、本発明の洗口液はエチルアルコール5~60% (好ましくは、18~25%)、湿潤剤0~20% (好ましくは、5~20%)、乳化剤0~2% (好ましくは、0.01~0.15%)、サッカリン等の甘味

剤0~0.5% (好ましくは、0.005~0.06%)、香味剤0~0.3% (好ましくは、0.03~0.3%) 及び残部の水を含有している。洗口液中における付加的な抗菌剤の量は、典型的には約0.01~約1.5重量%である。

適切なロゼンジ及びチューインガム成分は、グラーベンスレッター (Grabensletter) らの1978年4月11日付米国特許第4,083,955号明細書で開示されている。

本組成物のpH及び/又は口内におけるそのpHは、口内の硬及び軟質組織にとって安全でありかつグルコン酸第一スズの最適な効果を引き出すのであれば、いかなるpHであってもよい。このようなpHは、約3.0~約5.0、好ましくは約4.0~約5.0、最も好ましくは約4.5である。

#### 製造方法

本発明の担体組成物は、口内用製品分野において一般的な方法を用いて製造することができる。具体的な製造方法は、例中で記載されている。

#### 組成物の用法

本発明では、その用法面に関して、口腔内に本明細書で記載の組成物の安全有効量を適用することを要する。これらの量 (例えば、約0.3~約15g) は、それが歯磨剤又は洗口液である場合に、約15~約60秒間にわたり口内で維持される。

下記例は、本発明の範囲内に属する好ましい態様について更に記載かつ説明している。例は説明のためのものであって、本発明の限定のためと解釈されるべきではなく、その多くのバリエーションが本発明の精神及び範囲から逸脱することなく可能である。

#### 例1~4

下記歯磨剤組成物は本発明の代表例である。

成分	重量%			
	1	2	3	4
水	12.500	12.500	12.500	12.500
ソルビトール(70%溶液)	47.891	45.727	43.437	41.328
グリセリン	10.198	10.198	10.198	10.000
PEG-12	-	-	-	-
二酸化チタン	0.525	0.525	0.525	0.525
シリカ	20.000	20.000	20.000	20.000
カルボキシメチルセルロースNa	1.050	1.050	1.050	1.000
カラゲナンNa	-	-	-	0.350
ケイ酸マグネシウムアルミナ	0.408	0.408	0.408	-
ヒドロキシエチルセルロース	-	-	-	-
アルキル硫酸Na(27.9%溶液)	4.000	4.000	4.000	4.000
グルコン酸Na	0.832	2.995	4.790	5.514
フッ化第一スズ	0.454	0.454	0.454	0.454
塩化第一スズ二水和物	-	1.141	1.141	2.198
ピロリン酸第一スズ	1.040	-	-	-
サッカリンNa	0.200	0.200	0.200	0.230
フレーバー	0.851	0.851	0.851	1.000
PD&Cブルー #1 (1% 溶液)	0.051	0.051	0.051	0.051
水酸化Na (50%溶液)	0.200	0.500	0.395	0.850
pH	4.5	4.5	4.5	4.5

## 例5~8

下記歯磨剤組成物は本発明の代表例である。

成 分	重量%			
	5	6	7	8
水	12.500	18.800	12.500	12.500
ソルビトール(70%溶液)	45.712	42.255	45.754	45.908
グリセリン	10.000	10.000	10.000	10.000
PEG-12	—	3.000	—	—
二酸化チタン	0.525	0.525	0.525	0.525
シリカ	20.000	20.000	20.000	20.000
カルボキシメチルセルロースNa	1.000	—	1.000	0.900
カラゲナンNa	0.350	0.450	0.350	0.350
ケイ酸マグネシウムアルミナ	—	—	—	—
ヒドロキシエチルセルロース	—	0.400	—	—
アルキル硫酸Na(27.9%溶液)	4.000	4.000	4.000	4.000
グルコン酸Na	2.082	2.395	2.395	2.082
フッ化第一スズ	0.454	0.454	0.454	0.908
塩化第一スズ二水和物	1.500	1.141	1.141	0.840
ピロリン酸第一スズ	—	—	—	—
サッカリンNa	0.230	0.230	0.230	0.230
フレーバー	1.000	1.000	1.000	1.000
FD&Cブルー#1(1%溶液)	0.051	0.050	0.051	0.051
水酸化Na(50%溶液)	0.800	0.800	0.800	0.700
pH	4.5	4.5	4.5	4.5

え、完全に溶解させる。次いで、塩化第一スズ二水和物をグルコン酸溶液に加え、同じく溶解させる。この混合物を主ミックスに加える。フッ化第一スズを(同じく77℃で)残りの水に加え、得られた溶液を主ミックスに加え、水酸化ナトリウムによる最終pH調整前に完全にブレンドする。最終ペーストを、ミルにかけかつ脱気させる前に約20分間攪拌する。

## 歯磨剤の製造方法

歯磨剤を製造するために、ソルビトール及び半分の水をミックスタンクに加え、77℃に加熱する。サッカリン、二酸化チタン及びシリカは加熱中に混合物に加えてもよい。不溶性成分の沈澱を防ぐために、十分な攪拌を続ける。グリセリンを別の容器に加え、同じく77℃に加熱する。双方の溶液が必要な温度に達した後、カルボキシメチルセルロース(CMC)及びカラゲナンを一括にブレンドし、激しい攪拌下でグリセリンに徐々に加える。CMC及びカラゲナンがグリセリン中で十分に分散された後、この混合物をソルビトール/水混合物に加える。次いで、残りの混合物を、結合剤を完全に水和させるために十分な時間にわたりブレンドする(約15分間)。ペーストが許容しうるテクスチャーとなった後、フレーバー、アルキル硫酸ナトリウム及び着色剤を加える。次いで、残りの水の半分を別のミックスタンクに加え、77℃に加熱する。水が必要な温度に達した後、グルコン酸ナトリウムを中度の攪拌下で加

## 例9~12

以下は、本発明の代表的なマウスリンス用組成物である。

成 分	重量%			
	9	10	11	12
フッ化第一スズ	0.100	0.100	0.100	0.100
塩化第一スズ二水和物	0.375	0.375	0.550	0.285
グルコン酸ナトリウム	0.521	1.041	0.890	0.425
グリセリン	8.000	10.000	—	—
ソルビトール(70%水溶液)	—	—	10.000	12.000
エタノール	10.000	10.000	10.000	10.000
ポリソルベート80	0.300	0.300	—	—
ジイソステアリン酸ソルビタン	—	—	0.200	0.200
サッカリンNa	0.050	0.050	0.050	0.050
フレーバー	0.150	0.150	0.150	0.150
水酸化ナトリウム(50%)	0.020	0.020	0.020	0.020
安息香酸	0.050	0.050	0.050	0.050
FD&Cブルー#1(1%溶液)	0.020	0.020	0.020	0.020
水	80.414	77.894	78.170	78.700
pH	4.5	4.5	4.5	4.5

## 例 13

以下は本発明の代表的な歯磨粉である。

成 分	重量%
フッ化第一スズ	0.454
塩化第一スズ二水和物	1.500
グルコン酸ナトリウム	2.082
シリカ	74.984
硫酸ナトリウム	20.000
ラウリル硫酸ナトリウム	1.000
フレーバー	1.000
サッカリンナトリウム	0.200

## 例 14~16

以下は本発明の代表的な局所用ゲルである。

成 分	14	15	16
フッ化第一スズ	0.454	0.454	0.454
塩化第一スズ二水和物	1.141	1.600	2.200
グルコン酸ナトリウム	1.750	2.082	2.500
グリセリン	92.855	70.000	50.000
ソルビトール(70%溶液)	-	21.984	42.148
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.600	0.800	-
ヒドロキシエチルセルロース	-	-	0.500
フレーバー	1.000	1.000	1.000
サッカリンナトリウム	0.200	0.200	0.200
アルキル硫酸ナトリウム (27.9%溶液)	2.000	2.000	1.000

## 例 17~20

以下は本発明の代表的なマウスリンス用錠剤である。

成 分	17	18	19	20
フッ化第一スズ	0.100g	0.100g	0.100g	0.100g
塩化第一スズ二水和物	0.875g	0.375g	0.550g	0.375g
グルコン酸ナトリウム	0.500g	1.000g	0.700g	0.700g
フレーバー	0.150g	0.150g	0.150g	0.150g
サッカリンナトリウム	0.050g	0.050g	0.050g	0.200g
マンニトール	1.000g	-	-	-
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.050g	-	-	-
アラビアゴム	-	-	2.000g	-
コーンスターチ	-	2.000g	0.500g	-
安息香酸ナトリウム	0.030g	0.030g	0.030g	0.025g
クエン酸	-	-	-	0.200g
炭酸ナトリウム	-	-	-	0.100g
炭酸水素ナトリウム	-	-	-	0.200g
グリシン	-	-	-	0.050g